LES PROCÉDÉS NOUVEAUX

DE

DIAGNOSTIC DU CANCER

PAR

A. HERRENSCHMIDT

CHEF DE LABORATOIRE DE LA FACULTÉ A LA CLINIQUE CHIRURGICALE DE NECKER

EXTRAIT DU *Journal médical français* DU 15 JUILLET 1911.

PARIS

A. POINAT, ÉDITEUR

PUBLICATIONS MÉDICALES ET SCIENTIFIQUES

11, RUE DUPUYTREN, 11

1911

A. POINAT, ÉDITEUR — 11, RUE DUPUYTREN, PARIS (VIe)

LE JOURNAL MÉDICAL FRANÇAIS

DIRECTION SCIENTIFIQUE : MM. les Professeurs :

DEBOVE
PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

GILBERT
PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

HUTINEL
PROFESSEUR DE CLIN. MÉD. INFANTILE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

RÉDACTEUR EN CHEF :

J. CASTAIGNE
PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS, MÉDECIN DES HÔPITAUX

La médecine se modifie avec une rapidité extraordinaire ; à chaque instant paraissent dans les revues et dans les journaux des travaux et des articles qui transforment, souvent de fond en comble, les notions jusque-là classiques sur tel ou tel point de pathologie, de chirurgie ou de thérapeutique. Aussi qu'arrive-t-il ? Un traité de médecine acheté dans toute sa nouveauté est déjà erroné sur quelques points, incomplet sur beaucoup d'autres, six mois ou un an après. Sans doute on peut se procurer les articles qui ont modifié les notions courantes, mais ils sont disséminés dans toute une série de publications, et pour les réunir il faut faire œuvre de bibliographe, ce qui n'est permis qu'à bien peu de médecins.

Il a semblé à la Direction scientifique du *Journal médical français*, qu'une telle lacune pouvait être comblée par un journal qui, chaque mois, serait consacré à la mise au point d'une question d'actualité scientifique, et tel est le programme qui a été adopté.

Chaque numéro de ce journal traite exclusivement une seule et même question, pour laquelle un ensemble de travaux récents nécessite une mise au point. Pour ce faire, il est demandé aux auteurs les plus spécialisés sur la question, une série d'articles parmi lesquels il y a toujours une Revue critique consacrée à l'étude clinique de la question et une autre consacrée aux nouvelles méthodes de thérapeutique. Dans ces articles, l'auteur ne se contente pas d'exposer les travaux récents, mais il les apprécie au point de vue de la pratique courante. Il est désirable, en effet, qu'après avoir lu les Revues publiées dans ce journal le praticien puisse non seulement connaître quels travaux ont été publiés sur la question, mais surtout et avant tout quelle utilité découle pour lui de ces travaux, au double point de vue clinique et thérapeutique. Tel est le programme du *Journal médical français*, qui constituera pour le médecin français, une sorte de supplément mensuel à nos traités de médecine et de thérapeutique qui vieillissent trop vite parce que, fort heureusement, la science progresse.

Grâce à ce journal, paraissant chaque mois, le médecin pourra se tenir, sans effort, au courant des progrès de la médecine qui lui seront exposés par ceux-là mêmes qui y ont contribué, et commentés de telle façon qu'il puisse en tirer facilement les conclusions importantes pour sa pratique de tous les jours.

NUMÉROS PARUS EN 1910 :

Janvier. Nouvelles méthodes de diagnostic et de traitement de la tuberculose pulmonaire... **ÉPUISÉ.**

Février. La méningite cérébro-spinale, applications thérapeutiques de la ponction lombaire. **ÉPUISÉ.**

Mars. Étude clinique et thérapeutique des ictères. **ÉPUISÉ.**

Avril. Travaux récents sur la syphilis et son traitement..... **ÉPUISÉ.**

Mai. Albuminuries chroniques et leur traitement. **ÉPUISÉ.**

Juin. Nouveaux moyens de diagnostic et de traitement par les Rayons X et le Radium ..... **ÉPUISÉ.**

Juillet. Étude clinique et thérapeutique du diabète. **ÉPUISÉ.**

Aout. Travaux récents sur la fièvre typhoïde, les paratyphoïdes et la fièvre de Malte.

Septembre. L'anaphilaxie : ses applications cliniques et thérapeutiques..... **ÉPUISÉ.**

Octobre. Étude des nouvelles méthodes de vaccination et de sérothérapie.

Novembre. Étude clinique et thérapeutique des épanchements séro-fibrineux de la plèvre et du péritoine.

Décembre. Étude biologique, clinique et thérapeutique des kystes hydatiques du foie.

NUMÉROS PARUS EN 1911 :

Janvier. Procédés modernes d'exploration des reins et étude clinique et thérapeutique de l'urémie.

Février. Le sommeil pathologique et thérapeutique *(Maladie du sommeil, narcolepsies, anesthésies, hypnotisme).*

Mars. Les cardiopathies *(études cliniques et thérapeutiques).*

Avril. Les récentes conquêtes de l'électricité médicale à l'usage du praticien et de l'étudiant.

Mai. La tuberculose rénale. Formes cliniques et traitement *(Thérapeutique générale, interventions, tuberculines et sérums antituberculeux).*

LE NUMÉRO : 1 FRANC

ABONNEMENT ANNUEL (12 numéros) : **6 FR. — ÉTRANGER : 12 FR.**

LES PROCÉDÉS NOUVEAUX DE DIAGNOSTIC DU CANCER

Par A. Herrenschmidt,
Chef de laboratoire de la Faculté à la clinique chirurgicale de Necker.

Au milieu du développement progressif des méthodes biologiques qui, depuis une quinzaine d'années, ont doté un certain nombre de maladies, et des plus redoutables, de moyens précieux de diagnostic et de traitement, le cancer est resté quelque peu retardataire.

Ce n'est pas qu'on l'ait négligé, au contraire; et chacun sait l'acharnement avec lequel de tous côtés on cherche à pénétrer son mécanisme biologique intime, son étiologie. L'expérimentation avec les tumeurs animales a sans doute fourni quelques données biologiques et thérapeutiques, mais insuffisantes et pas toujours applicables à l'homme.

L'effort principal dans les dernières années a consisté à rechercher des réactions spécifiques du sérum cancéreux, analogues à celles qui avaient permis dans d'autres maladies de suivre le mécanisme de l'immunité, d'obtenir des armes thérapeutiques et des méthodes diagnostiques biologiquement précises. Rien de plus légitime, car le cancer, quoique vraisemblablement de nature non parasitaire au sens habituel du mot, représente néanmoins un envahissement de l'économie par des cellules affranchies des lois qui régissent l'équilibre physiologique, cellules à allures indépendantes qui se comportent comme des parasites et qui sont susceptibles, à priori, de provoquer dans l'organisme des réactions spécifiques de défense.

Comme d'autre part le cancer est au début un mal local radicalement curable si on le supprime en totalité, la nécessité apparaît pressante de trouver un moyen de diagnostic spécifique, qui permette de le dépister précocement et à coup sûr, dans les cas où, avec nos moyens ordinaires d'investigation, nous ne pourrions que soupçonner son existence.

Les méthodes hémodiagnostiques ont naturellement suscité le plus grand nombre de travaux, mais le courant d'idées actuel en faveur des procédés hématologiques ne doit pas nous faire oublier que les moyens locaux d'investigation ont été, de leur côté, de plus en plus perfectionnés. Nous allons donc passer en revue, à regret un peu vite, parmi les uns et les autres ceux nouvellement proposés ou perfectionnés depuis environ deux ans, et dire la valeur qu'on est en droit de leur attacher; et nous voulons ainsi montrer que dans la plupart des cas de tumeur maligne, même inaccessible (les cancers qui soulèvent le plus de difficultés diagnostiques sont ceux de l'appareil digestif sous-diaphragmatique, du système nerveux central, et des reins avec les surrénales), le diagnostic *cancer* peut être posé avec 90 p. 100 au moins de chances d'exactitude. Mais pour atteindre ce but, il est indispensable de ne jamais séparer l'observation clinique des indications fournies par le laboratoire, de les peser comparativement avec bon sens, voire d'éliminer par leurs réactions spécifiques les maladies qui simulent le plus habituellement le cancer : la tuberculose, la syphilis, les mycoses.

La possibilité d'un pareil diagnostic ne signifie pas, malheureusement, qu'il soit à la portée de tous les médecins, surtout en dehors des grandes villes; il est, pour le moment le résultat de la collaboration du clinicien, du spécialiste et de l'homme de laboratoire. Le progrès immédiat consistera dans la simplification et la vulgarisation des procédés actuels, en attendant la méthode véritablement spécifique; car « l'hémodiagnostic du cancer n'existe pas encore » ainsi que s'exprime Weinberg au début de son rapport à la IIe Conférence internationale pour l'étude du cancer (Paris, octobre 1910).

Nous ne séparerons pas dans la suite le sarcome de l'épithélioma, et nous entendrons par *cancer* aussi bien la tumeur maligne conjonctivo-vasculaire que celle issue des épithéliums. Sauf une ou deux exceptions que nous signalerons chemin faisant, les deux grandes variétés de cancers ont en effet réagi identiquement dans les différentes méthodes appliquées au diagnostic des tumeurs malignes.

A. MÉTHODES GÉNÉRALES DE DIAGNOSTIC

I. — *Hémodiagnostic.*

L'hémodiagnostic du cancer comprend les procédés qui s'adressent au sang ou plus précisément à l'un de ses éléments, pour en tirer des renseignements de nature à faire adopter ou rejeter l'hypothèse de l'existence d'une tumeur maligne en un point quelconque de l'économie. Il est direct ou indirect.

Bien que les recherches faites sur la *coagulation*, la *densité*, l'*alcalinité*, etc., du sang chez les cancéreux n'aient jusqu'à présent fourni aucun indice utilisable, on voit de temps en temps paraître un nouveau travail sur ces questions (Watson, 1), mais le parti diagnostique à en tirer reste pour le moins douteux.

1° Les éléments figurés du sang ont encore fait l'objet de quelques recherches : les résultats obtenus de ce côté n'ont fixé rien de nouveau. L'anémie avec diminution disproportionnée de la valeur globulaire, l'hyperleucocytose polynucléaire sans formule définie sont habituelles dans les cancers même fermés, mais ne peuvent nullement donner une indication sérieuse.

La résistance globulaire est tantôt augmentée, tantôt diminuée, qu'il s'agisse de cancers épithéliaux ou de sarcomes.

2° L'étude des propriétés du sérum chez les cancéreux, la recherche d'anticorps spécifiques ont par contre provoqué dans tous les pays, en ne retenant même que les travaux des dix-huit ou vingt-quatre derniers mois, un nombre formidable de publications.

a) *Précipitines.* Les recherches dans cette direction datent de 1903. Le sérum des animaux préparés par inoculations de sérum ou de matériel cancéreux humain, donne-t-il une précipitation spécifique lorsqu'on le mélange avec le sérum d'un cancéreux ? Les nombreux essais tentés avaient donné (3 et 4) des résultats jusqu'ici contradictoires, lorsque Freund et Kaminer (2) en 1910 modifièrent la technique en usage, et préparèrent un extrait cancéreux dont la substance active, thermostabile, doit être débarrassée d'abord des albuminoïdes par ébullition en présence d'acide acétique, du chlorure de sodium ensuite par dialyse. Ainsi purifié, puis dilué, l'extrait est additionné du sérum suspect : la formation d'un précipité serait, d'après les auteurs, pour ainsi dire constante dans le cancer et dans le cancer seul. (Un tuberculeux a cependant réagi positivement.) Si on se sert d'un extrait légèrement opalescent, l'addition de sérum cancéreux trouble le milieu, avant la chute du précipité au fond du tube : cela correspondrait à l'agglutination de Neuberg (v. plus loin : action des sérums sur la cellule cancéreuse).

Weinberg, de l'Institut Pasteur, a repris ces expériences et a obtenu avec la méthode même de Freund et Kaminer des résultats inconstants et contradictoires (inédit). Il serait par suite permis de penser que cette nouvelle réaction, pas plus que ses aînées, ne sera d'un grand secours dans le diagnostic du cancer. Un jugement absolu serait cependant prématuré, la méthode est encore trop jeune.

b) La *méthode de la déviation du complément*, par son extrême sensibilité, avait à priori plus de chances de mettre en évidence un anticorps spécifique. Elle a été essayée, depuis trois ou quatre ans de tous côtés, malheureusement aussi avec des résultats discordants.

Weinberg et Mello (5) ont expérimenté sur une centaine de cas de cancer (et depuis 1910 sur un bien plus grand nombre, avec les mêmes résultats) en se servant comme antigène d'extrait aqueux de tissu cancéreux : ils ont obtenu 20 p. 100 de résultats positifs. Les mêmes proportions se retrouvent chez de Marchis (6). Guillot et Daufresne (7) qui prirent cependant la précaution de travailler avec des antigènes préparés différemment — extrait alcoolique suivant Noguchi ; antigène frais broyé, lavé, centrifugé ; antigène desséché, broyé, macéré, centrifugé — n'obtinrent aucun résultat (Caan, 4).

A quoi attribuer l'échec de la méthode ? Les techniques employées jusqu'à ce jour comportent-elles un vice fondamental, ou bien n'y a-t-il pas d'anticorps dans le sérum des cancéreux ? Les faits bien connus de souris devenues réfractaires à la greffe par suite d'une première transplantation de tumeur guérie spontanément ou par les rayons X, plaident en faveur du développement d'un anticorps spécifique ; il est vrai que la souris est également vaccinable contre le cancer par inoculation de tissus-souris normaux.

Le diagnostic du cancer par la méthode de la déviation du complément semble donc ne pas être au point, de l'avis même de tous les savants qui ont fait des essais dans ce sens. Pourtant on ne saurait condamner la méthode dès à présent. Et pour montrer combien il est difficile de prononcer un jugement sur un procédé dont les détails techniques si délicats peuvent être variés à l'infini et par là modifier le résultat terminal, nous citerons encore les expériences extrêmement instructives de Vidal d'Angers (8) et d'Engel (9).

L'objectif final de Vidal est une sérothérapie spécifique anticancéreuse, mais ses recherches l'ont naturellement conduit à éprouver la valeur de ses sérums par la méthode de la déviation. Son antigène est constitué par des tumeurs épithéliales malignes humaines qu'il incorpore au chien par injections intraveineuses. Ses résultats, en quelques mots, sont les suivants : le sérum des chiens inoculés contient d'ordinaire des anticorps thermostabiles fixa-

bles sur nos antigènes; ces anticorps sont étroitement spécifiques pour l'antigène employé; un anticorps obtenu, par exemple, avec un épithélioma du sein n'est fixé que par l'antigène « épithélioma-mammaire », et non par l'antigène « épithélioma ou sarcome du rein », « adénome du sein » ou « tissu normal ». La cellule néoplasique fraîche, intacte, constitue l'antigène le plus actif. Le taux des anticorps peut être considérablement augmenté chez l'animal, si on provoque une hyperleucocytose mononucléaire par une leucotoxine convenable.

D'après Vidal, le diagnostic par la déviation du complément est affaire de technique et surtout d'antigène; malheureusement les sérums anticellulaires présentent une inégalité fâcheuse dans leur action, certains animaux ne fournissent pas d'anticorps, et des malades porteurs de tumeurs cliniquement et histologiquement identiques répondent différemment à l'action des cytolysines antiépithéliomateuses.

Engel (9) arrive à des constatations analogues : le sérum des cancéreux ne fixe pas le complément lorsqu'il est mis en présence d'extrait de cancer hétérologue. Il n'y a de fixation probablement constante que si on réunit le sérum d'un cancéreux avec l'extrait de son propre cancer.

Une aussi stricte spécificité rend la méthode irréalisable ou inutile, car le prélèvement d'antigène servirait avec avantage à un simple examen histologique.

c) *Anaphylaxie passive.* — Suivant ce procédé, un cobaye inoculé avec le sérum d'un cancéreux, puis quarante-huit heures après, avec du suc cancéreux frais, doit présenter des phénomènes d'intoxication par les anticorps anaphylactiques du sérum cancéreux.

La réaction se produit effectivement avec assez de régularité, et la température du cobaye s'abaisse (maximum de la chute au bout de une à deux heures) parfois jusqu'à 34°. Mais l'expérience de Pfeiffer et Finsterer (10) a été répétée par Ranzi (11), Weinberg et Mello (5), Kelling (13), Donati (14), Isaja (15), Maragliano (16), Livierato (17), etc., avec des variantes dans la technique, et il ressort de ces nombreuses expérimentations que des sérums non cancéreux; voire des sérums normaux déterminent souvent les mêmes phénomènes. L'anticorps anaphylactisant n'est pas spécifique : les accidents anaphylactiques seraient dus à l'intoxication protéique (Arthus).

d) *Agglutination. Index opsonique.* — Ces réactions apparaissent comme inapplicables, en l'absence d'un agent causal microorganique reconnu spécifique du cancer. On se souvient des tentatives déjà anciennes de Doyen entre les mains de qui le micrococcus néoformans (morocoque) donna des réactions spécifiques avec le sérum cancéreux : agglutination, index opsonique, fixation du complément. Récemment, Binaghi (18), utilisant des blastomycètes pathogènes, trouva vis-à-vis d'eux l'index opsonique du sang des cancéreux constamment plus élevé que celui du sérum normal. Ces travaux n'ont pas eu d'écho.

Les procédés basés sur une réaction spécifique n'ont donc abouti jusqu'à ce jour qu'à des résultats presque généralement négatifs; et cela s'accorde avec le fait qu'on n'a jamais encore réussi à l'aide des méthodes biologiques à déceler dans les tissus cancéreux une substance albuminoïde étrangère.

3° Procédés de diagnostic hématologiques indirects. — α) *Index hémolytique.* — La présence d'*hétérolysines* dans le sérum des cancéreux est connue depuis longtemps; on constate d'ailleurs leur existence non seulement au cours d'autres maladies, mais même dans des sérums normaux. Les essais d'hémolyse ont porté principalement sur les hématies de poule et de mouton. La seule conclusion possible est que le sérum cancéreux renferme plus d'hétérolysines de toutes sortes que le sérum des tuberculeux ou des indidivus sains.

Les *isolysines*, par contre, offraient aux travailleurs un champ plus intéressant. On sait par de nombreuses publications (20), (21), (22), (23), qui ont vu le jour depuis 1907, que le sérum des cancéreux hémolyse les globules rouges humains normaux dans une forte proportion de pourcentage.

La présence d'isohémolysines serait le plus fréquemment observée pendant les poussées qui précipitent parfois l'évolution des cancers, ou lorsque des métastases se développent. Elles disparaissent après l'extirpation et réapparaissent avec la récidive. Alessandri (12), qui a fait de la question une étude approfondie, ajoute qu'elles manquent dans les épithéliomas cutanés, dans les sarcomes et dans les cas avancés. Mais les isolysines ne sont pas non plus un produit spécifique des cancéreux, elles ne sont chez eux que plus abondantes : bien d'autres maladies en développent également dans le sang, notamment la tuberculose, et il en est de même chez 25 p. 100 des individus sains (Moss, 24). Un index iso-hémolytique notablement élevé chez un malade soupçonné de cancer pourra en définitive servir comme indication, si la tuberculose a été absolument écartée.

Assez curieuse est la réaction hémolytique imaginée par Elsberg (25) *in vivo* : il injecte sous la peau des cancéreux une dilution de globules rouges normaux; au point d'injection se forme une tuméfaction brunâtre qui s'affaisse bientôt, laissant à sa place une plaque de coloration jaunâtre ou verdâtre que Elsberg attribue à une hémolyse locale des globules

injectés. La réaction serait trouvée positive dans 90 p. 100 des cas de cancer avéré, 100 p. 100 des cas de cancer avancé, et 4,6 p. 100 des non-cancéreux (Krida, 19).

β) *Pouvoir antitryptique.* — La détermination de l'index antitryptique dans le sérum des cancéreux est à l'ordre du jour et mérite, bien qu'elle ne soit pas toute récente (Brieger et Trebing, 26), que nous nous y arrêtions un instant: normalement, le sérum sanguin possède à un faible degré le pouvoir de neutraliser l'action digestive des ferments protéolytiques sur l'albumine ; cette propriété antitryptique, légèrement augmentée pendant la digestion, l'est notablement au cours de certaines maladies, parmi lesquelles le cancer serait au premier rang. L'antiferment est détruit par un chauffage *prolongé* à 56° (Roux) et il agit spécifiquement contre la trypsine du pancréas et celle des ferments protéolytiques des polynucléaires; il serait un véritable anticorps d'immunisation.

On a supposé qu'une augmentation de la sécrétion pancréatique, jouant le rôle d'antigène, était la cause de l'élévation anormale du pouvoir antitryptique (Ambard, 27) dans certains cas de cancer de l'estomac ; la destruction des leucocytes dans le sang, avec mise en liberté de leurs ferments protéolytiques, semble être cependant une cause plus commune de production d'antiferment (Jochmann, 28) ; mais il en est une troisième qui entre en jeu peut-être particulièrement dans le cancer, c'est la destruction des tissus envahis par le néoplasme et sa propre destruction ; tous les tissus vivants contiennent, en effet, des ferments protéolytiques (Braunstein, 29), et si ces derniers se trouvent versés dans la circulation l'organisme leur oppose l'antitrypsine.

Contrairement à ces hypothèses, certains auteurs pensent que l'antitrypsine n'est pas un anticorps vrai ; à côté de plusieurs autres arguments, ils dénient à un anticorps d'immunisation des oscillations aussi fréquentes et aussi fortes que celles que présente souvent le pouvoir antitryptique du sérum. D'autres savants, se basant sur les faits que le sérum perd son pouvoir antifermentatif par extraction éthérée, que l'addition de lipoïdes lui rend ce pouvoir, que les composés lipo-albumineux, par leur seule action, paralysent l'action digestive de la trypsine, mettent en doute l'existence même d'un antiferment. Une destruction cellullaire, leucocytaire ou tissulaire, abondante, jette dans le sang un excès de lipoïdes: c'est à eux qu'appartient le pouvoir antitryptique, non à un ferment inutilement hypothétique.

Différentes méthodes ont été employées pour évaluer le pouvoir empêchant du sérum. *Marcus* (30) mélange à des quantités fixes du sérum à examiner des quantités croissantes d'une émulsion titrée de trypsine; une goutte de chaque mélange est déposée sur des plaques de sérum coagulé de Loeffler ; après vingt-quatre heures d'étuve, on note le titre du premier mélange qui n'a pas produit un godet de digestion à la surface du sérum coagulé ; dans ce mélange, l'antitrypsine du sérum suspect a neutralisé exactement la quantité de trypsine ajoutée ; si la proportion était de I goutte de sérum pour VII gouttes de l'émulsion titrée, on dit que l'index antitryptique = 1/7e ou simplement 7.

Fuld se sert d'une solution de caséine dans laquelle il ajoute le sérum, et la trypsine titrée en quantité variable ; dans les tubes où l'antitrypsine du sérum a neutralisé la trypsine, la caséine non digérée est précipitable par l'acide acétique ; la proportion du mélange dans le premier tube non précipitable donne l'index.

J.-C. Roux et Savignac (31), d'après Mandelbaum préparent des plaques d'agar-agar additionné de lait qui sont d'un blanc crémeux, homogènes, sèches et lisses à la surface. En ajoutant à une dose invariable de trypsine des doses croissantes de sérum, ils reconnaissent à quel moment l'activité de la trypsine a été arrêtée. L'action digestive se manifeste par un disque clair, transparent dans la plaque opaque et le résultat est visible au bout d'une demi-heure d'étuve à 50°.

Achalme (34) paralyse l'action présurante et tryptique d'une solution diastasique par l'action antiprésurante et antitryptique du sérum suspect dans du lait stérilisé à 120°. Etuve à 50° pendant dix-huit à vingt-quatre heures.

Voyons maintenant quelle est la valeur de la réaction dans le diagnostic du cancer. Liée à la destruction cellulaire et à la leucocytose, elle ne saurait, bien entendu, être pathognomonique ; elle se rencontre en effet, quoique avec une fréquence moindre, dans certaines autres maladies aiguës ou chroniques, en particulier la pneumonie (Poggenpohl, 32), la fièvre typhoïde (Meyer, 33), la septicémie, le rhumatisme, et d'autre part, la maladie de Basedow, la tuberculose, la syphilis, les néphrites, et enfin chez la femme enceinte.

Il ressort des statistiques nouvelles que le cancer donne un index exagéré dans 62 p. 100 des cas (Weinberg, 35), 85 p. 100 des cas (Pinkuss), 90 p. 100 (Poggenpohl), 91 p. 100 (Roux). En regard, on trouve l'index augmenté dans 50 à 90 p. 100 des cas des maladies aiguës nommées plus haut (100 p. 100 dans la septicémie) et dans 40 à 83 p. 100 des maladies chroniques susdites (100 p. 100 dans Basedow).

La signification d'une pareille réaction est évidemment assez générale, mais l'accord est loin d'être fait dans quel sens l'interpréter: pour Brieger, elle caractérise la cachexie (ferments tissulaires), pour Poggenpohl elle reflète la défense de l'organisme (ferment des poly-

nucléaires). Elle indique peut-être simplement la destruction cellulaire et la présence en excès de lipoïdes dans le sérum.

Quoi qu'il en soit, les difficultés de diagnostic sont en somme limitées, lorsque l'index antitryptique est anormalement élevé, car on ne saurait guère confondre le cancer avec les quelques affections chroniques qui possèdent la même réaction. Weinberg attribue à la réaction antitryptique une réelle importance : élevé ou abaissé, l'index antitryptique entre comme un élément sérieux dans le faisceau des éléments qu'apportent la clinique et le laboratoire pour l'établissement d'un diagnostic différentiel. Pareillement Roux déclare : l'épreuve a une valeur indiscutable quand elle est positive pour un malade chez lequel d'autres symptômes peuvent faire soupçonner un néoplasme ou pour un sujet qui n'est pas porteur d'une seule des affections à pouvoir antitryptique élevé. Mais le côté négatif de la réaction est plus intéressant encore : si on trouve un pouvoir antitryptique faible, à un quart ou au-dessous, on peut éliminer presque à coup sûr le cancer. Il semble que les variations de l'index antitryptique puissent servir, en outre, à dépister une récidive chez un opéré, ou bien aider à contrôler les effets d'une cure par les agents physiques.

γ) *Meiostagmine-réaction.* — On sait, en physique, que la surface de séparation d'un liquide au contact d'un gaz est soumise à une certaine force appelée tension superficielle. Traube a démontré qu'à un volume donné de liquide correspond un nombre de gouttes variable suivant l'état de sa tension superficielle ; quand la tension s'abaisse, les gouttes sont plus petites et leur nombre plus grand. Un certain nombre de substances dialysables qui entrent en jeu lorsque des anticorps se forment pour la résistance qu'oppose l'organisme aux invasions pathologiques, paraissent avoir aussi la propriété d'abaisser la tension superficielle des liquides dans lesquels elles se trouvent dissoutes : leur présence ou leur absence se signalerait donc par un nombre de gouttes différent pour un même volume de liquide, la pression et la température restant constantes.

Ascoli et Izar (36) qui furent les premiers à entrevoir la portée générale et l'application de ces faits, recherchèrent l'état de tension superficielle des sérums au cours des réactions d'immunité dans la fièvre typhoïde, la tuberculose, la syphilis, l'échinococcose, l'ankylostomiase, le cancer, et firent ainsi de la meiostagmine-réaction (μειος, plus petit, σταγμος, goutte) une méthode nouvelle de séro-diagnostic indirect.

L'instrument à utiliser est le stalagmomètre de Traube; sa description et l'explication de son emploi nous entraîneraient trop loin (v. Joltrain, 37). Qu'il nous suffise d'indiquer la marche générale de l'expérience : d'une part on met en présence *a*) le sérum suspect et son antigène supposé (extr. alc.-éth. repris dans NaCl), d'autre part on éprouve *b*) le sérum suspect seul, et pour contrôle encore un mélange *c*) antigène supposé avec sérum normal ou *d*) sérum suspect avec antigène différent. Dans ces conditions et après une heure d'étuve, le mélange *a*) fournit, si une réaction meiostagmique s'y est produite, pour un même volume, quelques gouttes de plus que *b*) ou les mélanges témoins *c*) et *d*).

La meiostagmine-réaction du cancer offre de sérieuses difficultés d'exécution, particulièrement pour ce qui est de la préparation de l'antigène (Stabilini, 38) et de sa conservation. Ascoli et Izar ont annoncé dernièrement avoir trouvé un procédé pour préparer sans difficulté un antigène plus stable.

Ascoli arrive à 93 p. 100 de résultats positifs dans les tumeurs malignes, Stabilini (38) à 93,7 p. 100, Micheli et Cattoretti (39) à 90 p. 100, d'Este (40) à 95,4 p. 100 et 100 p. 100 de résultats négatifs dans d'autres maladies variées, Verson (74) n'obtient que 55 p. 100 de succès.

La cause intime de la réaction d'Ascoli est encore inconnue, Micheli et Cattoretti supposent que les meiostagmines sont des produits réactionnels de nature fermentative qui naissent sous l'influence de la résorption de lipoïdes (ou d'une destruction cellulaire importante (Stammler, 41). La réaction s'obtiendrait en effet plus sûrement chez les cancéreux avec un antigène « tissu pancréatique » qu'avec un antigène « extrait de cancer ».

Quoique le pourcentage élevé des résultats concordants soit déjà très frappant, la valeur pratique de la meiostagmine-réaction ne pourra être bien appréciée que lorsqu'une longue série de contrôles statistiques aura été réalisée. A l'heure actuelle on pense que si la réaction d'Ascoli peut, parfois, se montrer faussement positive, un résultat négatif permet d'exclure avec les plus grandes probabilités le diagnostic de tumeur maligne.

δ) *Action des sérums sur la cellule cancéreuse.* — La résistance des cellules cancéreuses plongées dans différents liquides a été étudiée à maintes reprises avec des résultats variables.

Récemment Freund et Kaminer (42) et Neuberg (43) expérimentèrent l'action des sérums sur des suspensions de cellules cancéreuses lavées; leurs essais sont du plus haut intérêt.

D'après Neuberg : suspension de cellules cancéreuses + sérum de bœuf ou humain normal = dissolution des cellules, après quarante-huit heures d'étuve; — suspension de cellules cancéreuses + sérum cancéreux = cellules restent intactes, agglutinées au fond du tube; — suspension de cellules cancéreuses, sans addition = cellules intactes non agglu-

tinées. Neuberg s'en tient aux constatations, sans vouloir en déduire un mécanisme incertain (cytolyse? autolyse?).

Freund et Mme Kaminer préparent une suspension de cellules cancéreuses (pas fraîches) et font la numération des éléments avec le Zeiss-Thomas. Ils ajoutent : 1) sérum normal (24 h. d'étuve) = les cellules ont disparu ou sont moins nombreuses; le liquide est clair. 2) sérum cancéreux (24 h. d'étuve) = les cellules sont conservées; le liquide est louche.

Des expériences de contrôle *ad hoc* éliminent une action autolytique ou hétérolytique dans la production de ce phénomène. La substance dissolvante des sérums non cancéreux fait partie des lécithines de ce sérum. Mais dans le sérum des cancéreux se trouve par contre une substance qui protège les cellules cancéreuses. Preuve : 1 partie de sérum normal + 1 partie d'eau salée physiologique = cette dilution n'enlève pas au sérum son activité dissolvante sur les cellules; — mais 3 parties de sérum normal + 2 parties de sérum cancéreux = perte de l'activité dissolvante. La substance protectrice serait une euglobuline.

Parallèlement à la réaction cytolytique, Freund et Kaminer obtiennent une réaction précipitante, dont il a été question plus haut. Les auteurs tiennent leur double réaction comme biochimiquement spécifique pour le cancer.

Ross et Macalister (44) auraient mis en évidence, dans le sérum des cancéreux, une substance (voisine des alcaloïdes) exceptionnellement stimulante pour les leucocytes d'individus sains.

Il semble que tous ces faits, d'un intérêt si puissant, n'aient pas été confirmés dans leur ensemble par d'autres savants. Mais aucune appréciation ne saurait être émise dès à présent; la réaction cancérolytique de Freud et Kaminer demande confirmation sur une plus grande échelle; elle n'est pas encore mûre pour servir de base à une nouvelle méthode de diagnostic des tumeurs malignes.

ε) *Pouvoir catalytique.* — Robin et Fiessinger (45) ont été amenés à étudier le volume d'O dégagé par un mélange déterminé de sang et d'H^2O^2. Chez les tuberculeux, comme chez les cancéreux, la quantité d'O dégagée est très diminuée, par rapport à celle que donne du sang normal. Quelle est la nature de ce pouvoir qu'exerce le sang sur l'eau oxygénée? Où réside-t-il? C'est peut-être un ferment, et le pouvoir paraît appartenir aux composants ferrugineux du globule rouge.

S'il y a là un élément de diagnostic pour le cancer, il n'est certainement pas décisif, puisque la tuberculose présente à peu près le même pouvoir catalytique. Les auteurs déclarent du reste eux-mêmes que la technique est si délicate et les résultats si difficiles à interpréter, que la méthode ne pourrait en tous cas pas être vulgarisée.

II. — *Diagnostic par l'examen des urines.*

1° Tous les *éléments normaux* de l'urine ont été dosés chez les cancéreux, les rapports établis des substances éliminées entre elles, avec des résidus partiels ou avec le résidu total. Rien n'est à retenir car toutes les anomalies d'élimination se sont retrouvées dans d'autres maladies. Nous ne citerons que les assertions récentes, non encore contredites, de Salkowski (46) qui a trouvé le rapport entre l'azote des substances non solubles dans l'alcool (alkoholfallbarer Kolloïdstickstoff) et l'azote total deux à trois fois plus élevé chez les cancéreux que chez les individus sains, — et d'Elsie Royle (47) qui constate une élimination d'acide urique plus forte en même temps qu'une élimination des phosphates plus faible chez les cancéreux que chez les autres malades soumis au même régime.

2° Parmi les *éléments anormaux* quelques-uns ont joui d'une faveur passagère : acétone, indican, urobiline, alcaptone, albumose; mais vérification faite, aucun de ces corps, trouvé dans l'urine n'est en relation directe et constante avec l'évolution d'une tumeur maligne. Ils apparaissent comme conséquence de la localisation particulière d'un cancer (foie, tube digestif), ou bien ils dépendent de la dénutrition générale. Signalons pourtant un travail de Salomon et Saxl (48) publié il y a trois mois : l'acide oxyprotéique serait constamment augmenté dans l'urine des cancéreux, même au début de la maladie... et chez les femmes enceintes.

3° *Toxicité urinaire.* — En dehors des cas de cancers de l'appareil urinaire (ouverts dans l'appareil urinaire) où les toxines cancéreuses sont versées directement dans les canaux ou réservoirs de l'urine, l'augmentation de la toxicité est un phénomène tout à fait contingent. La plupart des cancers fermés et n'intéressant pas l'appareil *digestif* s'accompagnent d'une toxicité urinaire constamment normale.

III. — *Intra-dermo-réaction.*

Le procédé si élégant que Mantoux imagina pour le diagnostic de la tuberculose devait être essayé pour le cancer. Claret et Gy (50) se servirent d'une solution de nucléo-albumine extraite d'un suc cancéreux et titrée à un centigramme d'albumine cancéreuse par centimètre cube : sur deux cancéreux et deux non-cancéreux dermo-inoculés, un seul, un non-cancéreux présenta une réaction, due à l'infection accidentelle du liquide. Les expérimentateurs utilisèrent alors du tissu cancéreux broyé, dilué dans l'eau salée physiologique, centrifugé, filtré à la bougie,

mis en ampoules et tyndallisé : ni les animaux sains ou cancéreux, ni les malades tuberculeux ou cancéreux n'eurent aucun phénomène de réaction, sauf une rougeur légère et passagère le long du trajet de l'aiguille.

Achard et Flandin (51) firent des tentatives semblables avec un extrait glycériné pur de cancer du sein et obtinrent des résultats variés : la moitié environ des sujets non cancéreux et les trois quarts des sujets cancéreux firent une réaction, éphémère chez les uns, prolongée chez les autres.

On ne peut donc rien attendre du dermo-diagnostic, du moins à l'heure actuelle. Peut-être la toxine spécifique du cancer, très fragile, ne résiste-t-elle pas aux manipulations nécessaires pour la préparation des extraits ?

Il est intéressant de rapprocher de ces essais négatifs ou douteux les injections thérapeutiques de leur propre tumeur broyée, faites par Pierre Delbet à un certain nombre de ses opérées de cancer du sein, injections sous-cutanées et profondes qui réalisaient cependant en gros l'intradermo, parce qu'il se produisait toujours un reflux de la pulpe broyée par l'orifice de piqûre. Ces injections n'ont jamais produit de réaction d'aucune espèce pendant les jours qui suivaient ; résultats contraires à ceux de von Dungern et Gorowitz (52). Ces deux auteurs obtinrent des réactions locales par injection au malade d'une émulsion de sa propre tumeur, mais non point par injection d'émulsion de tumeur provenant d'un autre sujet. Et cela appelle la remarque déjà faite à propos de la méthode de la déviation : le procédé par excès de spécificité perdrait toute utilité pratique, car s'il fallait (en supposant la chose exécutable) prélever sur le malade un morceau de sa lésion pour tenter une réaction aléatoire, mieux vaudrait de beaucoup faire de la biopsie un examen histologique.

B. PROCÉDÉS APPLICABLES A CERTAINES LOCALISATIONS

IV. — *Toxicité des épanchements cancéreux.*

1° Le diagnostic de la nature cancéreuse des liquides *pleurétiques, ascitiques* ou *kystiques*, par l'évaluation de leur degré de toxicité sur l'animal, serait d'une exécution relativement simple dans la pratique. C'est une étude que Mme Girard-Mangin (54) poursuit depuis plusieurs années et dont les résultats nouvellement publiés apparaissent comme concluants. Nous les résumerons ainsi :

Pleurésies. Les épanchements aigus ont une toxicité à peu près égale à celles des épanchements chroniques cancéreux ; en fait, on commettrait difficilement une erreur diagnostique entre ces deux sortes de pleurésies. En outre les animaux qui auront résisté (dose non mortelle) à l'injection d'un liquide de pleurésie aiguë guérissent définitivement ; ceux qui auront résisté immédiatement à l'injection de liquide de nature cancéreuse, mourront néanmoins cachectiques au bout de quelques semaines ou de quelques mois. Les pleurésies tuberculeuses n'ont qu'une toxicité insignifiante : tandis qu'un liquide cancéreux tue, intraveineux, avec 15 cc. maximum par kilogramme d'animal, 30 à 50 cc. d'un liquide tuberculeux ne suffisent pas à intoxiquer le kilogr. de lapin.

Ascites. Les liquides péritonéaux se comportent identiquement : leur degré de toxicité renseigne donc sur leur nature cancéreuse ou non. « L'examen toxicologique des épanchements libres et des liquides enkystés est un moyen pratique d'aider à un diagnostic hésitant », écrit Mme Girard-Mangin ; et encore : « La toxicité renseigne mieux que la structure histologique de la tumeur sur l'évolution clinique, et par conséquent sur le pronostic. »

La technique est des plus simples, mais il faut utiliser le liquide ponctionné sans trop tarder, car sa toxicité diminue sensiblement in vitro : centrifuger, injecter dans la veine marginale du lapin les deux premiers centimètres cubes très lentement, ensuite plus vite.

Pour les cas particuliers auxquels le procédé de Mme Girard-Mangin s'adresse, il semble bien que le clinicien ait là à sa disposition un moyen facile de mettre un terme à ses hésitations, en éprouvant expérimentalement le liquide suspect au point de vue des toxines cancéreuses.

2° Nous ne mentionnerons *le diagnostic cytologique* des épanchements pleuraux que pour signaler un article de Dufour (53) qui a pour but de mettre en garde contre un diagnostic trop hâtif à la vue de grandes cellules vacuolaires à noyau volumineux et irrégulier. Ces cellules vacuolaires ne sont souvent autre chose que des cellules endothéliales altérées; elles peuvent se rencontrer dans des épanchements de nature quelconque. Elles sont néanmoins plus fréquentes dans les épanchements non directement cancéreux des sujets cancéreux, et de la sorte, tout en n'étant pas un indice de pleurésie néoplasique, leur présence constitue une sérieuse présomption en faveur d'une dyserasie cancéreuse...

V. — *Radiodiagnostic.*

La radiographie, mais surtout la radioscopie permettent de localiser, de préciser les rapports d'une tumeur profonde soupçonnée, de juger de l'état de l'organe touché (estomac : tonicité, péristaltisme), de son degré destruction (os), etc. Nous n'avons pas à nous étendre sur ces procédés d'investigation précieux spécialement dans l'exploration des organes abdominaux, parce qu'ils sont aujourd'hui partout connus et appréciés. Nous rappellerons seulement qu'une chronique de Castaigne (55) et une

Revue documentaire de Leven et Barret (56) traitant du radiodiagnostic en général et de celui de l'estomac en particulier ont paru il y a un an dans ce même journal.

VI. — *Endoscopie.*

Les méthodes endoscopiques se sont perfectionnées surtout par des modifications de l'outillage. La plupart des instruments actuellement en usage sont munis, à côté de l'appareil éclairant et optique (dans lequel on substitue aussi souvent que possible la vision directe à la vision à travers un prisme), d'un système opérateur : sondeur, cautérisateur, préhenseur. La trachéoscopie, la bronchoscopie, l'œsophagoscopie, la recto-sigmoïdoscopie ont dès leur début profité de l'expérience acquise par la cystoscopie; ce ne sont plus des méthodes d'inspection simple, mais avec elles on pratique couramment la biopsie et on porte le traitement en lieu et place.

Les méthodes endoscopiques sont loin d'être nouvelles, mais elles ont atteint un degré de perfectionnement inattendu, et rendent journellement d'immenses services; par exemple, ce diagnostic qui fut fait de visu et par biopsie d'un cancer d'une grosse bronche, sur un malade du service de M. Rénon, en 1910; le diagnostic aisé des pseudo-cancers et du cancer de l'œsophage, le traitement de ce dernier par le radium, manipulations aujourd'hui simples, il y a peu de temps encore incertaines ou impossibles (Guisez, 57).

Il est permis d'espérer que l'estomac deviendra bientôt à son tour accessible pratiquement à la vue: nous en parlerons plus loin avec les autres procédés nouveaux de diagnostic applicables à l'estomac supposé cancéreux.

VII. — *Diaphanoscopie.*

L'éclairage interne des cavités permet quelquefois de reconnaître par une tache d'ombre un épaississement de la paroi. C'est ainsi que la diaphanoscopie est d'une utilité considérable dans l'examen des sinus de la face et qu'elle permet parfois la constatation précoce d'une lésion dont la nature devra d'ailleurs être déterminée par d'autres procédés.

Dans cet ordre d'explorations, le progrès le plus récent est, croyons-nous, la *diaphanoscopie du fond de l'œil* par éclairage de la voûte du pharynx. Langenhan (58) introduit son ophtalmodiaphanoscope profondément dans la bouche et cet instrument illumine si intensément les cavités orbitaires que l'opérateur peut examiner le fond de l'œil dans certains cas sans l'aide d'aucun autre instrument. Le diagnostic par exemple, entre un décollement simple de la rétine et un décollement séreux masquant un cancer serait aisé, car on se rend compte immédiatement de la transparence ou de l'opacité des formations pathologiques du fond de l'orbite; et l'opacité une fois établie, les méthodes ophtalmoscopiques ordinaires arriveront plus rapidement à établir s'il s'agit d'une hémorragie, d'un nævus pigmentaire ou d'une tumeur.

VIII. — *Utérus.*

Dans une toute récente communication Violet (59) a préconisé une façon spéciale de manier l'hystéromètre pour le diagnostic précoce du cancer du corps utérin. Par la sensation tactile que donne l'instrument méthodiquement promené dans la cavité, Violet se rend compte de la présence et des caractères d'un noyau néoplasique.

IX. — *Explorations de l'estomac.*

La fréquence et la gravité du cancer de l'estomac, en même temps que sa situation relativement accessible, sont les raisons pour lesquelles l'attention a toujours été particulièrement tendue sur cette localisation, et pourquoi sans cesse de nouvelles méthodes directes, physiques, chimiques, biologiques, anatomiques, destinées à faciliter un diagnostic précoce, ont été et seront proposées.

1° *Radioscopie gastrique.* Nous avons déjà fait allusion à la méthode radioscopique pour l'étude anatomique et de la motilité de l'estomac, après ingestion d'une bouillie bismuthée opaque aux rayons X.

2° *Gastroscopie.* Les premières tentatives de vision directe dans l'estomac datent d'il y a environ trente ans : elles n'avaient abouti à aucune instrumentation vraiment maniable. Après les tubes coudé ou droit rigides, imparfaits surtout par leur appareil optique, on imagina un instrument souple, rendu rigide une fois en place par introduction d'un mandrin creux dans le tube de caoutchouc ; petit à petit, en ne retenant des méthodes antérieures que leur côté pratique, une nouvelle méthode se dégagea et avec elle un instrument que H. Elsner (60) soumet au public médical. C'est une espèce de cystoscope en grand, tube rigide muni d'un bout élastique en manière de guide, d'une gouttière pour l'insufflation d'air, et d'un appareil éclairant et optique. La partie optique se compose essentiellement d'un prisme placé à l'orifice du tube, mobile autour de son axe et pouvant ainsi refléter successivement différents secteurs de la paroi gastrique ; au prisme on peut substituer un appareil optique rétrograde pour l'inspection du cardia.

Il n'est pas douteux que ce gastroscope soit à même de rendre de grands services, mais l'expérience est encore insuffisante pour déterminer si l'examen du pylore et de la grande courbure

peuvent s'exécuter aussi sûrement que celui de la petite courbure, et s'il n'y a pas des contre-indications ou des difficultés insurmontables pour son em ploi dans certains cas.

3° *Ferment protéolytique anormal.* L'existence d'un ferment sécrété par le cancer est signalée depuis longtemps. Il se diférencie de la pepsine par le fait qu'il pousse le dédoublement des albuminoïdes jusqu'à la leucine, tyrosine, arginine, lysine. Il ne se rencontre pas dans l'estomac normal, et il a la propriété de dédoubler le glycyltryptophane. C'est sur cette propriété que Fischer et Neubauer (61) édifièrent leur méthode de diagnostic du cancer de l'estomac : ajouter le réactif au suc retiré de l'estomac et placer le mélange à l'étuve; si le glycyltryptophane a été décomposé par le ferment recherché, l'addition d'eau bromée dénotera la présence de tryptophane par une coloration rosée : il y a un cancer.

Malheureusement les conditions dans lesquelles cette recherche conserve sa valeur sont très limitées : une acidité chlorhydrique normale, la présence de sang, de suc pancréatique dans l'estomac empêchent ou faussent la réaction (H. Ley, 62). Or le cancer qui verse son ferment protéolytique dans l'estomac est souvent en même temps un cancer qui saigne, et le reflux de suc pancréatique dans l'estomac est fréquent même en l'absence constatée de bile. De toutes ces complications, il résulte que la méthode de Neubauer et Fischer est incertaine : avec un résultat positif, le doute persiste; avec un résultat plusieurs fois négatif seulement, on serait en droit d'affirmer l'absence de cancer.

Kuttner et Pulvermacher (63) proposent, pour déceler le ferment protéolytique, une autre réaction qui paraît être encore moins sûre.

4° *Cancro-précipitine* de Maragliano (64). Le procédé a été imaginé en 1908. Le voici : l'animal est immunisé par injections de suc gastrique cancéreux. Le sérum est d'abord purifié des substances non spécifiques qu'il contient par précipitations successives avec du sérum humain normal, extrait de paroi gastrique, extrait de cellules epithéliales de l'estomac. Il ne précipiterait plus alors qu'avec le suc gastrique cancéreux.

Il n'est pas impossible en effet, que dans l'estomac cancéreux se fassent des dédoublements anormaux d'albumine, et que le produit anormal (antigène) contenu dans le suc gastrique détermine la formation d'une précipitine correspondante, spécifique, qui ne réagirait pas avec l'albumine native du sérum, mais seulement avec le dérivé anormal né dans l'estomac cancéreux. Peut-être le ferment protéolytique, qui fait l'objet du paragraphe précédent, est-il l'agent de la décomposition anormale de l'albumine.

5° *Déviation du complément.* Cette méthode appliquée par Livierato (67) au suc gastrique avec pour antigène un extrait d'épithélioma du sein et d'un sarcome de la peau, lui donna sur 8 cas de cancer épithélial de l'estomac 7 résultats positifs et 1 douteux.

Ni la réaction précipitante de Maragliano, ni la réaction de déviation de Livierato ne sont entrées dans la pratique. Nous ignorons si d'autres savants ont par de nouvelles expériences infirmé ou confirmé la valeur que les auteurs attachent à leurs procédés, ou bien si l'exécution en est trop compliquée, ce qui ne semble pourtant pas être le cas d'après les descriptions.

6° *Hémolysines du suc gastrique cancéreux.* — Dans un travail paru en 1910, Livierato (68) dénie aux hémolysines du suc gastrique cancéreux toute signification spécifique, comme Grafe et Röhmer l'avaient prétendu. Le suc gastrique d'individus non cancéreux ou sains renferme souvent des hémolysines, et celui des cancéreux n'en contient parfois pas.

7° *Anaphylaxie.* — Après sensibilisation préalable par injection de cancer du sein au cobaye, Livierato (69) aurait obtenu les phénomènes d'anaphylaxie classiques en injectant sous la dure-mère des animaux préparés des doses non mortelles de suc gastrique de cancéreux. Rien de pareil ne s'observerait avec le suc gastrique d'individus normaux ou atteints d'ulcère.

Maragliano (70) aurait de son côté réussi à anaphylactiser le cobaye avec le suc cancéreux (citation de Weinberg d'après Donati).

8° *Cyto-diagnostic de l'estomac.* — Depuis Marini (71), le diagnostic cytologique du cancer de l'estomac a été repris en considération, et dans un article récent du *Progrès médical*, Loeper et Binet (72) ont montré qu'il est possible à l'aide d'une technique rationnelle et avec un peu d'habitude, non seulement de reconnaître la présence d'un cancer, mais de délimiter les dyspepsies des maladies organiques. Nous ne pouvons donner que les grandes lignes du procédé : l'examen doit être fait à jeun : extraction du liquide résiduel; lavage à l'eau; évacuation; lavage au sérum artificiel; évacuation et centrifugation de ce dernier liquide; étalements sur lames.

Les espèces cellulaires reconnues et leurs associations permettent des conclusions fermes sur l'état de la muqueuse gastrique : normal, hémorragie, gastrite, processus ancien, cancer. Dans ce dernier cas, les cellules épithéliales sont plus volumineuses et pourtant plus trapues, mieux colorables que les cellules épithéliales altérées des gastrites; on rencontre parfois de véritables nids de cellules qui donnent la réaction glycogénique, quelques leucocytes et fréquemment des hématies.

Avec un peu d'expérience le procédé est assez sûr; il compte en tous cas parmi les meilleurs, les rares, à appliquer non seulement pour éta-

blir le diagnostic, mais aussi pour suivre et contrôler une évolution pathologique. C'est presque une biopsie de la muqueuse gastrique.

Et ceci nous amène à notre dernier paragraphe.

X. — *La biopsie.*

Quoique le diagnostic histologique soit déjà très ancien et ne trouve son application que dans certains cas, nous ne pouvons pas le passer tout à fait sous silence, d'abord parce que certains points de sa technique ont été améliorés, ensuite parce qu'il nous semble qu'on ne l'utilise pas aussi souvent qu'on devrait le faire. Aucun médecin ne doute cependant que la biopsie soit une petite opération d'une simplicité et d'une innocuité parfaites, même sous forme de ponction biopsique dans une tumeur solide du foie, par exemple, avec l'aiguille de Tuffier-Mauté. Un prélèvement fait aseptiquement n'a jamais été préjudiciable au malade ni par hémorragie, ni par un coup de fouet que certains redoutent. On peut ajouter que le diagnostic histologique est encore, à l'heure actuelle, celui de tous les procédés anciens ou nouveaux, qui offre les plus réelles garanties d'exactitude; lorque même une fois ou l'autre il a failli, la méthode n'en est pas toujours responsable, car le prélèvement porte quelquefois à côté du point caractéristique de la lésion, ou cette dernière est défigurée par des processus intercurrents d'origine thérapeutique.

La simplification et la rapidité du procédé ne laissent plus grand chose à désirer avec la méthode des coupes par congélation ou des inclusions rapides. Sans égaler les américains qui effectuent un diagnostic histologique en moins de deux ou trois minutes, nous pouvons le réaliser avec tous les soins nécessaires, y compris la recherche toujours importante du glycogène, en quinze à vingt minutes par la congélation, c'est-à-dire au cours d'une opération, et en une à trois heures par les méthodes d'inclusion rapide.

Parmi celles-ci nous signalerons seulement le procédé de Henke-Zeller (73), à l'acétone-paraffine, que nous ne voyons guère employé et qui nous donne toute satisfaction : fragments de 1 à 2 millimètres d'épaisseur, fixation et deshydratation ensemble dans acétone pure pendant quinze minutes; directement dans la paraffine, étuve à 60° pendant trente minutes; couler, couper, etc. Si l'on dispose de trois heures au lieu d'une, il y a avantage à fixer des fragments de 3 millimètres préalablement pendant trente à soixante minutes dans l'aldéhyde formique 10 p. 100; puis, directement, acétone pure pendant trente minutes; puis, paraffine quarante-cinq à soixante minutes. On obtient ainsi des coupes plus fines et des préparations plus élégantes que par la congélation, et l'examen histologique est effectué sur une biopsie apportée à neuf heures avant la fin de la matinée, ce qui est suffisant dans la plupart des cas.

Il est temps de récapituler et de conclure : Point n'est besoin de revenir sur les méthodes spéciales qui mettent la lésion ou ses effets toxiques sous les yeux de l'observateur (radioscopie, endoscopie, diaphanoscopie, biopsie, toxicité des épanchements); personne ne conteste leur utilité immense, mais limitée. Ce sont les méthodes biologiques et humorales par leur portée générale et par les espérances qu'on a mises en elles qui absorbent tout l'intérêt du moment; c'est à elles qu'on demande de nous révéler ce que nous n'avons pas pu apercevoir par les autres moyens : des réactions d'immunité spécifiques, ou des réactions spéciales dévoilant des processus anormaux et particuliers au cancer.

Nous sommes obligé, malheureusement, de constater que les recherches sérologiques dans le cancer n'ont abouti à aucune méthode spécifique éprouvée : les deux rapporteurs, Paltauf et Weinberg, qui ont traité du diagnostic du cancer à la récente Conférence internationale pour l'étude du cancer à Paris, sont à cet égard d'accord. La méthode des précipitines, la réaction de fixation, le choc anaphylactique, l'intradermo, sont des méthodes inconstantes, propres même à faire douter d'une spécificité quelconque dans le cancer... ou à laisser entrevoir une spécificité incroyablement étroite; dans l'un comme dans l'autre cas, elles sont inutilisables pour le diagnostic.

Quant aux substances non spécifiques du sérum des cancéreux : isolysines, antitrypsine ou lipoïdes, méiostagmines, elles sont d'une importance capitale; car l'expérience prouve que leur quantité est dans l'ensemble notablement plus élevée lorsqu'il s'agit de cancer que dans la plupart des autres maladies, et que les quelques maladies à index isolytique ou antitryptique élevé sont d'un diagnostic différentiel facile.

De tout cela découle le fait paradoxal que les moyens indirects d'hémo-diagnostic offrent, à l'heure actuelle du moins, plus de garanties que les procédés qui visent la spécificité. En pratique, devant les cas de diagnostic tout à fait hésitant, l'essai de plusieurs procédés vaudra mieux que d'un seul, et on associera avec avantage, par exemple, la recherche de l'index isohémolytique et celle de l'index antitryptique. On obtiendra de la sorte une indication qui, en accord avec les constatations de la clinique, devient impérative et doit mener pour ainsi dire toujours au diagnostic vrai.

INDICATIONS BIBLIOGRAPHIQUES

B. A. F. E. C. = *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'étude du cancer.*
B. K. W. = *Berliner klinische Wochenschrift.*
W. K. W. = *Wiener klinische Wochenschrift.*
M. M. W. = *Münchner medizin Wochenschrift.*
Z. F. K. = *Zeitschrift für Krebsforschung.*
C. R. S. B. = *Comptes rendus de la Société de biologie.*

PALTAUF (Vienne). Travaux de la deuxième Conférence internationale pour l'étude du cancer, p. 614. Alcan, 1911.
WEINBERG (Paris). Travaux de la deuxième Conférence internationale pour l'étude du cancer, p 371. Alcan, 1911.
(1) WATSON. *Journ. of. path. and bact.*, 1909.
(2) FREUND et KAMINER. *W. K. W.*, 1910, n° 34.
(3) WEIL et BRAUN. *W. K. W.*, 1908, n° 18.
(4) CAAN. *M. M. W.*, 1911, p. 731.
(5) WEINBERG et MELLO. *B. A. F. E. C.*, 1910, p. 42.
(6) DE MARCHIS. *Lo Speriment.* 1910, p. 969.
(7) GUILLOT et DAUFRESNE. *B. A. F. E. C.*, 1910, p. 34.
(8) VIDAL, d'Angers. *B. A. F. E C.*, février et juin 1910; et son Rapport à la Confér. internation. du cancer.
(9) ENGEL. *Z. F. K.*, 1910, Bd. 10, p. 248.
(10) PFEIFFER et FINSTERER. *W. K. W.*, 1909, n° 28.
(11) RANZI. *W. K. W.*, 1909, n° 40.
(12) ALESSANDRI. *Soc. ital. path.*, 1909.
(13) KELLING. *W. K. W.*, 1910, n° 12.
(14) DONATI. *Pathologica*, 1er sept. 1910.
(15) ISAJA. *Policlinico*, 1910, n° 7.
(16) MARAGLIANO. *Policlinico*, 1910.
(17) LIVIERATO. *La Riforma med.*, 1910, n° 23.
(18) BINAGHI. *Clinica chir.*, 1910, n° 11,
(19) KRIDA. *Albany med. Journ.*, mai 1910.
(20) AGAZZI. *B. K. W.*, 1910, n° 31.
(21) KELLING. *W. K. W.*, 1909, n° 38.
(22) WEINBERG. Deuxième Conférence internationale du cancer, 1910.
(23) R. WEIL. *Proceed of Soc. of Exp. Biol.*, t. 5, f. 2.
(24) MOSS. *Folia serologica*, 1910, p. 267.
(25) ELSBERG. *J. of the Amer. med. Assoc.*, 1909, p. 1036.
(26) BRIEGER et TREBING. *B. K. W.*, 1908, p. 1041.
(27) AMBARD. *Sem. médic.*, 1908.
(28) JOCHMAN et KANTOROWITZ. *Zeitschr. f. klin. med.*, 1908.
(29) BRAUNSTEIN. *B. K. W.*, 1910, 4 mars.
(30) MARCUS. *B. K. W.*, 1908, n° 14.
(31) ROUX et SAVIGNAC. *Arch. mal. appar. digest. et nutrition*, 1910.
(32) POGGENPOHL. *Archives méd. expérim.*, 1909, p. 657.
(33) MEYER. *B. K. W.*, 1909, n° 23.
(34) ACHALME et STEVENIN. *C. R. S. B.*, 1911, 4 mars.
(35) WEINBERG. *C. R. S. B.*, 1909 et Conférence du cancer, 1910.
(36) ASCOLI et IZAR. *M. M. W.*, 1910, n° 8, n° 22 et n° 41.
(37) JOLTRAIN. *Nouv. méth. de sérodiag.*, Maloine, 1911.
(38) STABILINI. *B. K. W.*, 1910, n° 32.
(39) MICHELI et CATTORETTI *Pathologica*, 1910 et *M. M. W.*, 1910, n° 21.
(40) D'ESTE. *B. K. W.*, 1910, 9 mai.
(41) STAMMLER. 40t *Versamml d. deut. Gesell. f. Chirurg.*
(42) FREUND et KAMINER. *Biochem. Zeitschr.*, 1910 et *W. K. W.*, 1910, n° 34.
(43) NEUBERG. *Biochemische Zeitschr.*, 1910.
(44) ROSS et MACALISTER. *Brit. med. J.*, 1909. — *Lancet*, 1909, p. 206.
(45) ROBIN et FIESSINGER. *C. R. S. B.*, 1910, t. 69, p. 415.
(46) SALKOWSKY. *B. K. W.*, 1910, nos 12, 38, 50.
(47) ELSIE ROYLE. *Lancet*, 1910.
(48) SALOMON et SAXL. *W. K. W.*, 1911, n° 13.
(49) GIRARD-MANGIN. Thèse de Paris, 1909.
(50) CLARET et GY. *B. A. F. E. C.*, 1910, p. 301.
(51) ACHARD et FLANDIN. *B. A. F. E. C.*, 1910, p. 303.
(52) V. DUNGERN et GOROWITZ. 3t *Tagung d. frei. Vereinig f. mikrobiol. i. Wien*, 1910.
(53) DUFOUR. *Arch. méd. expérim.*, 1909.
(54) GIRARD-MANGIN. *B. A. F. E. C.*, 1910, p. 23 et 191 — 1911, p. 37.
(55) CASTAIGNE. *Le Journ. méd. français*, 1910, p. 235.
(56) LEVEN et BARRET. *Le Journ. méd. français*, 1910, p. 241.
(57) GUISEZ. *Presse méd.*, 1911, n° 22 et *Soc. méd. hôp.* 1911.
(58) LANGENHAN. *B. K. W.*, 1910.
(59) VIOLET. *Lyon médical*, 1911.
(60) H. ELSNER. *B. K. W.*, 1910, n° 48.
(61) NEUBAUER et FISCHER. *D. Arch. f. klin. méd.* 1909.
(62) H. LEY. *B. K. W.*, 1911, p. 119.
(63) KUTTNER et PULVERMACHER. *B. K. W.*, 1910.
(64) MARAGLIANO. *Acad. med. Genova*, 1908.
(65) PAUCHET. *Arch. provinc. chir.*, 1910.
(66) BECHSTEIN. *B. K. W.*, 1911, p. 375.
(67) LIVIERATO. *B. K. W.*, 1905.
(68) LIVIERATO. *B. K. W.*, 1910, n° 31.
(69) LIVIERATO. *La riforma médica*, 1910, n° 23.
(70) MARAGLIANO. *Policlinico*, 1910.
(71) MARINI. *Arch. f. Verdauungskr.*, 1909.
(72) LOEPER et BINET. *Progrès médical*, 1911, n° 18.
(73) HENKE et ZELLER. *Centrblatt f. allg. path.*, 1905.
(74) VERSON. *W. K. W.*, 1910, p. 1102.
SCHENK. Précipitines. *M. M. W.*, 1909, n° 28.
RAVENNA. Précipitines. *Arch. Scienz. medica*, 1909, n° 6.
SISTO et JONA. Précipitines. *Clin. med. ital.*, 1909.
CLOWES. Précipitines. *The J. of. the Amer. med. Assoc.*, 1909.
UGO MELLO. Précipitines. *Recueil de méd. vétérinaire*, 1909.
WHITTEMORE. Hémolysines. *Boston med. a surg. J.*, 1909.
BUTLER et MEFFORD. Hémolysines. J. *of the Amer. m. Assoc.*, 1909.
OTTENBERG et EPSTEIN. Hémolysines. *Arch. for internal. med.*, 1909.
RICHARTZ. Hémolysines. *Deutsche med. Woch.*, 1909, n° 31.
JOHNSTON et CANNNING Hémolysines. *J. of the Americ. med. Assoc.*, 1909.
SCHLEITER. Hémolysines. *J. of the Amer. med. Assoc.*, 1909.
KRIDA. Hémolysines. *Albany med. Annals*, 1910.
UPCOTT. Hémolysines. *Lancet*, 1910, 3 sept.
HANDEK. Radiol. gastr. *M. M. W.*, 1911, 21 févr.
KELLING. Méiostagmines. *W. K. W.*, 1911, n° 3.
TRINCA. Ex. Biops, pdt. opération. *Austral med. Journ.*, 1911, 21 janv.
SCHAW. Ex. Biops. pdt. opération. *Lancet*, 1910, p. 939 et 959.
WALKER et SCOTT. Diagn. canc. estomac. *Lancet*, 18 mars 1911.
MALLORY. Diagn. histolog. *J. of. Amer. med. Assoc.*, 29 oct. 1910.

Paris. — Imprimerie Levé, 17, rue Cassette.

A. POINAT, Éditeur — 11, rue Dupuytren, PARIS (VIe)

Théorie physico-chimique de la vie et générations spontanées,

par Stéphane Leduc, profr à l'École de médecine de Nantes. Un vol. de 204 pages, avec 57 figures **5** fr.

TABLE DES MATIÈRES. — La vie et les êtres vivants. — Les solutions. — Les solutions électrolytiques. — Les colloïdes. — La diffusion de l'osmose. — La périodicité. — Cohésion et cristallisation. — La kariocinèse. — Energétique. — La biologie synthétique. — La croissance osmotique : étude de morphogenèse. — Les phénomènes de la vie et les productions osmotiques : étude de physiogenèse. — L'évolution et les générations spontanées.

Études sur la paralysie générale et sur le tabes, *(Étiologie - Clinique - Traitement)*, par MM.

Paul Spillmann, professeur de clinique médicale, associé national de l'Académie de médecine et Maurice Perrin, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Nancy. *Préface de M. le professeur Fournier.* Un volume in-8 de VI-88 pages, broché . . . . . **2** fr. **50**

EXTRAIT DE LA TABLE DES MATIÈRES. — Chap. I. Le rôle de la syphilis dans l'étiologie de la paralysie générale. — Chap. II. Des lésions syphilitiques en évolution au cours des affections parasyphilitiques. — Chap. III. Le rôle de la syphilis dans l'étiologie du tabes dorsalis. — Chap. IV. Particularités symptomatiques relevées dans une série de 105 cas de tabes dorsalis. — Chap. V. La descendance des paralytiques généraux et des tabétiques. — Chap. VI. Fréquence des insuccès du traitement antisyphilitique chez les paralytiques généraux ; fréquence des succès chez les tabétiques.

Culture in vitro des cellules cancéreuses, par le docteur M. Bra. 79 figures intercalées dans le texte. Un volume

grand in-8 jésus, de 64 pages, broché . . . . . **5** francs.

TABLE DES MATIÈRES. — *La question du cancer*, théories histogénique et parasitaire. — Chap. I. *Le milieu de culture*, sa recherche, sa composition ; technique des ensemencements. — Chap. II. *La myxobactérie dans les cultures*, caractères et morphologie. — Chap. III. *La myxobactérie dans les tumeurs*, morphologie comparée.

Conférences d'hygiène et de puériculture, par le docteur R. Mercier, professeur à l'École de médecine de Tours, ancien

interne des hôpitaux de Paris, lauréat de l'Académie de médecine. *Deuxième édition.* Ouvrage récompensé par la Société d'Encouragement au bien, *médaille d'Or, 1908,* et honoré d'une souscription du ministère de l'Instruction publique. Un volume in-8, de 164 pages, avec figures, cartonné . . . . . **2** francs.

Les premiers soins et secours d'urgence *aux victimes d'accidents, de malaises subits, d'empoisonnement,* précédés de *la*

Pratique des Pansements antiseptiques et des médications usuelles ; livre contenant aussi *les moyens prophylactiques contre les maladies contagieuses,* par le docteur H. Philippe, lauréat des concours de la Faculté de médecine et de pharmacie de Lyon, membre de la Société nationale de médecine et de la Société de pharmacie de Lyon. *Deuxième édition.* Un volume de 541 pages, avec 103 figures, relié . . . **6** fr. **50**

Traité des maladies de la voix chantée, par le docteur A. Perretière, ancien interne des hôpitaux de Lyon. Un vo-

lume in-8, de 304 pages . . . . . **8** francs.

CONSULTATIONS MÉDICALES FRANÇAISES

(UN FASCICULE PAR MOIS)

Chaque fascicule est vendu séparément (envoi franco). . . . . **0** fr. **50**
Abonnement annuel (12 fascicules) . . . . . **4** francs.

Année 1909 : 1. J. Castaigne, *Les néphrites chroniques.* — 2. Gilbert, *Lithiase biliaire non compliquée.* — 3. Castaigne et Dujarier, *Les sténoses du pylore d'origine ulcéreuse et leur traitement par les moyens médicaux et par la gastro-entérostomie.* — 4. Grasset, *Les gastropathies nerveuses.* — 5. Lereboullet, *L'obésité.* — 6. Debove et Castaigne, *La cirrhose de Laënnec.* — 7. Moussous, *La gastro-entérite des nourrissons.* — 8. R. Cruchet, *La tiquose.* — 9. L. Mayet, *L'épilepsie commune.* — 10. Rathery, *Traitement du diabète sucré.* — 11. Paul Sainton, *Traitement du tabes.* — 12. Rudaux, *L'avortement.*

Année 1910 : 13. Jeanbrau, *Traitement de l'urétrite chronique.* — 14. J.-C. Roux, *La colite muco-membraneuse.* — 15. Perrin, *Traitement des anémies.* — 16. Nicolas, *Le traitement mercuriel de la syphilis.* — 17. Castaigne, *Les albuminuries chroniques bénignes et leur traitement.* — 18. Soubeyran, *Les adénites tuberculeuses et leur traitement.* — 19. P. Sainton, *Traitement de la sciatique.* — 20. F.-X. Gouraud, *Traitement de la tuberculose pulmonaire par la tuberculine.* — 21. L.-G. Simon, *Traitement de l'angine diphtérique.* — 22. Castaigne et Lavenant, *Traitement médico-chirurgical de la tuberculose du rein.* — 23. Rathery, *Thérapeutique de la goutte.* — 24. Carle, *Traitement abortif de l'urétrite blennorragique par les injections.*

Année 1911 : 25. Marcel Larbé, *L'hémophilie et son traitement.* — 26. J.-A. Sicard, *La névralgie faciale " essentielle " et son traitement par les injections locales neurolytiques.* — 27. J. Castaigne, *La rétention azotée et le régime hypo-azoté au cours des néphrites.* — 28. René Leriche, *Le cancer du pylore et son traitement médico-chirurgical.* — 29. A. Mauté, *Vaccinothérapie. (Technique, indications, résultats).*